



Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса

О. А. Горошко^{1,*}, Л. М. Красных¹, В. Г. Кукес¹, В. И. Зозина²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Рассмотрена роль убихинона как редокс-молекулы, функциями которой являются перенос электронов в дыхательной цепи митохондрии и регенерация эндогенных антиоксидантов. Изменение редокс-путей электронов вызывает неконтролируемую выработку активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу и развитию патологий. Цель работы — выявление содержания коэнзима Q10 и значения его редокс-статуса в организме как биомаркера окислительного стресса при различных патологиях, для чего были оценены и обобщены данные о динамике концентраций окисленной, восстановленной формы и общего убихинона при различных патологиях. Содержание общего убихинона в сыворотке крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью было снижено ($0,68 \text{ мкмоль/л}$) по сравнению с контрольной группой ($0,97 \text{ мкмоль/л}$). Редокс-статус, выраженный как отношение концентрации [убихинол]/[убихинон], снижался у пациентов с ишемической болезнью сердца ($0,49 \pm 0,34$), диабетом ($0,26 \pm 0,16$) по сравнению со здоровыми лицами ($1,23-1,41$). При этом наблюдалась отрицательная корреляция с малоновым диальдегидом. Проведен анализ возможности оценки эффективности статинотерапии по содержанию убихинона в плазме крови пациентов. У пациентов с гиперлипидемией, получавших статины, были достоверно снижены концентрация убихинола после приема препарата (с $0,81$ до $0,46 \text{ мкг/мл}$) и соотношение [убихинол]/[общий убихинон] (с 11 до 10%), что подтверждает потенциальный механизм возникновения статин-ассоциированных поражений мышц. Таким образом, редокс-статус коэнзима Q10, а также концентрация окисленного, восстановленного и общего убихинона могут быть эффективными биомаркерами окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, а также важным показателем при оценке эффективности лечения гиперлипидемии.

Ключевые слова: убихинон; убихинол; коэнзим Q10; редокс-статус; сердечно-сосудистые патологии; гиперлипидемия; статины

Для цитирования: Горошко ОА, Красных ЛМ, Кукес ВГ, Зозина ВИ. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):146–152. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>

***Контактное лицо:** Горошко Ольга Александровна; olga_goroshko@mail.ru

Evaluation of Coenzyme Q10 Redox Status as a Biomarker of Oxidative Stress

O. A. Goroshko^{1,*}, L. M. Krasnykh¹, V. G. Kukes¹, V. I. Zozina²

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. The article examines the role of ubiquinone as a redox molecule whose functions consist in electron transport in the mitochondrial respiratory chain and regeneration of endogenous antioxidants. Changes in electron redox pathways cause uncontrolled release of reactive oxygen species, which leads to oxidative stress and development of pathologies. The objective of the study was to determine the content of coenzyme Q10 and its redox status in the human body as a biomarker of oxidative stress in various pathologies. This was achieved by assessing and consolidating data on changes in concentrations of the oxidized, reduced ubiquinone forms and total ubiquinone in various pathologies. Total serum ubiquinone was reduced in patients with chronic heart failure ($0.68 \text{ }\mu\text{mol/L}$) compared with the control group ($0.97 \text{ }\mu\text{mol/L}$). The redox status, expressed as the [ubiquinol]/[ubiquinone] concentration ratio, decreased in patients with coronary heart disease (0.49 ± 0.34), diabetes (0.26 ± 0.16) compared with the healthy subjects ($1.23-1.41$). A negative correlation with malonic dialdehyde was observed. The authors analysed the possibility of assessing the efficacy of statin therapy by plasma ubiquinone concentration in patients. Patients with hyperlipidemia who received statins showed a statistically significant reduction in ubiquinol concentration after taking the drug (from 0.81 to $0.46 \text{ }\mu\text{g/mL}$) and the [ubiquinol]/[total ubiquinone] ratio (from 11 to 10%), which confirms the potential mechanism of statin-associated muscle injury development. Thus, coenzyme Q10 redox status, as well as the concentrations of oxidized, reduced and total ubiquinone can be effective biomarkers of oxidative stress in cardiovascular diseases, diabetes, as well as an important indicator in evaluating the efficacy of hyperlipidemia treatment.

Key words: ubiquinone; ubiquinol; coenzyme Q10; redox status; cardiovascular pathologies; hyperlipidemia; statins

For citation: Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG, Zozina VI. Evaluation of coenzyme Q10 redox status as a biomarker of oxidative stress. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):146–152. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>

*Corresponding author: Olga A. Goroshko; olga_goroshko@mail.ru

Основным окислителем органических соединений в аэробных организмах является кислород. При его участии в окислительно-восстановительных процессах (редокс-реакциях) образуются реакционно-способные активные формы кислорода, которые могут выполнять как регуляторные, так и деструктивные действия в биохимических процессах.

В настоящее время много внимания уделяют вопросам поддержания редокс-гомеостаза клетки, характеризующегося равновесием между донорами и акцепторами электронов. Однако четкого представления о редокс-состоянии организма и его количественных характеристиках до сих пор нет.

Процессы переноса электронов в мембранах митохондрий являются ключевым механизмом запасания энергии в клетке и регулируют активность белков и клетки в целом. Сбои в цепи переноса электронов приводят к энергетическим нарушениям в организме, следствием чего является возникновение различных патологий. Нарушение энергетического обмена является одним из звеньев патогенеза гипоксии органов и тканей, что сопровождается снижением тканевого дыхания, падением содержания в клетках аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата. Поэтому мы сочли целесообразным заострить внимание на компонентах ферментативных систем, обеспечивающих транспорт электронов в процессе клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, в частности коэнзиме Q10. В связи с этим нами были рассмотрены и соответствующие патологии, возникающие в результате нарушения энергетического обмена.

В обратимых окислительно-восстановительных реакциях участвуют парные редокс-молекулы, способные переносить электроны, например никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный/восстановленный (НАДФ⁺/НАДФН), никотинамидадениндинуклеотид окисленный/восстановленный (НАД⁺/НАДН), аскорбиновая кислота/дегидроаскорбиновая кислота, глутатион восстановленный / глутатион окисленный и др. С участием редокс-молекул формируются редокс-цепи, образующие редокс-системы (система глутатиона, тиоредоксина, Q-цикл превращения убихинона и др.).

Зачастую парные редокс-молекулы являются коферментами оксидоредуктаз, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. Одной из таких редокс-молекул является липофильный хинон — коэнзим Q10 (CoQ10), представленный окисленной (убихинон (CoQ10)) и восстановленной (убихинол (CoQ10H₂)) формами. Основой участия CoQ10 в биохимических процессах является протекание обратимого окислительно-восстанови-

тельного процесса благодаря каталитическому действию соответствующего фермента. Редокс-статус убихинона может определяться разными способами: либо как отношение концентраций восстановленной и окисленной форм, либо как отношение концентрации восстановленной формы к концентрации общего убихинона (убихинол + убихинон) или окисленной формы к общему убихинону.

Цель работы — определение значения коэнзима Q10 и его редокс-статуса в организме как биомаркера окислительного стресса при различных патологиях.

РОЛЬ КОЭНЗИМА Q10 В ОРГАНИЗМЕ

Коэнзим Q10 играет значительную роль в биореакциях организма и имеет несколько функций, одна из которых — участие в энергетических процессах. Убихинон выполняет роль переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрии от комплекса I (белковый комплекс, включающий НАДН — убихинон — оксидоредуктазу) и от комплекса II (катализатор сукцинатдегидрогеназа) к комплексу III (включающий убихинон — цитохром C-оксидоредуктазу). Таким образом он «собирает» водород, поставляемый различными коферментами и простетическими группами компонентов дыхательной цепи, и передает его далее к цитохромам. При этом молекулы убихинона содержатся в 10–15-кратном избытке по отношению к другим компонентам дыхательной цепи.

Участие CoQ10 во внутриклеточном транспорте электронов сопряжено с окислительным фосфорилированием. Отданные субстратами протоны и электроны переносятся убихиноном на внутреннюю мембрану митохондрий. Через мембрану они транспортируются таким образом, что между внутренней и внешней сторонами мембраны создается электрохимический градиент с положительным потенциалом снаружи и отрицательным внутри. Неравновесное распределение зарядов служит движущей силой для процесса регенерации АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) с участием АТФ-синтазы, а также других процессов, требующих затраты энергии.

Таким образом, CoQ10 опосредованно способствует выработке АТФ и включается во все энергетически зависимые процессы сердца, такие как сердечное сокращение и работа АТФ-зависимых мембранных каналов [1]. Дефицит убихинона приводит к снижению возможности передачи электронов, что тормозит процесс окислительного фосфорилирования и уменьшает выработку АТФ.

Другая функция CoQ10 — это функция основного и регенерирующего антиоксиданта, который

защищает плазматическую мембрану клетки от перекисного окисления липидов, предотвращает окислительные модификации белков, липидов и ДНК, а также принимает участие в контроле структуры мембраны и ее фосфолипидного состава [2, 3].

Способность коэнзима Q10 обратимо окисляться и восстанавливаться проявляется в восстановлении других антиоксидантов. Зависящий от кофермента транспорт электронов через клеточную мембрану через Q-зависимые оксидоредуктазы используется в регенерации токоферил-радикала, аскорбата из его радикала монодегидроаскорбата и др. [4].

От концентрации убихинола и α -токоферола в мембране зависит активность ферментов, участвующих в транспорте электронов через мембрану (НАДН-цитохром-b5-редуктаза, НАДН/НАДФН-оксидоредуктазы и НАДФН-коэнзим-Q-редуктаза), в совокупности составляющих редокс-систему плазматической мембраны и обеспечивающих нормальное функционирование редокс-системы клетки [1, 5].

Коэнзим Q10 обнаруживается во всех тканях организма. В клетках он локализован преимущественно в митохондриях. В результате поддержания определенного редокс-гомеостаза концентрации основных восстановителей и окислителей в клетках и тканях существенно различаются. В сыворотке крови отношение [убихинон]/[убихинол] составляет 5:95.

Ткани организма с усиленным метаболизмом в таких органах, как сердце, мозг, почки, печень, скелетные мышцы характеризуются более высоким содержанием убихинона. Обнаружено, что при разных патологиях прием препаратов, влияющих на синтез убихинона, оказывает положительный эффект именно на работу этих органов (табл. 1) [2, 6].

При изучении влияния возраста и пола на содержание CoQ10 в сыворотке крови было выявлено,

что независимо от возраста у женщин концентрация CoQ10 была ниже, чем у мужчин. У пожилых людей обоих полов снижение концентрации CoQ10 сопровождалось сдвигом редокс-статуса в сторону окисленной формы [7].

Исследования показали, что CoQ10 в большей степени содержится в плазме, а не в клеточных компонентах. Однако имеется взаимосвязь между убихиноном плазмы и цельной крови. В крови убихинон существует как часть хиломикрон, из которых он извлекается и после отложения в печени переносится липопротеинами низкой (ЛПНП) или высокой (ЛПВП) плотности, где проявляет антиоксидантные свойства, регенерируя токоферил-радикалы до токоферола. Доля CoQ10, переносимого ЛПНП, составляет $58 \pm 10 \%$, в то время как количество переносимого ЛПВП — $26 \pm 8 \%$. Содержание CoQ10 в отдельных классах липопротеинов взаимосвязано с концентрацией CoQ10 в плазме. Неудивительно поэтому, что концентрация общего убихинона растет с увеличением концентрации холестерина (коэффициент корреляции (r) равен 0,63, уровень значимости (p) < 0,001) [8].

В середине прошлого столетия появилась свободнорадикальная теория окислительного повреждения организма, которая до сегодняшнего дня остается доминирующей [9]. Согласно этой теории свободнорадикальные процессы являются сугубо патологическими. Однако со временем стало понятно, что генерация свободных радикалов и активных форм кислорода физиологически оправдана в определенных концентрациях и при определенной интенсивности. Опасным для организма является напряжение антиоксидантной системы. Поэтому новым подходом к изучению окислительного стресса стало формулирование положений редокс-гипотезы окислительного стресса [10].

Таблица 1. Распределение убихинона и убихинола в тканях

Table 1. The distribution of ubiquinone and ubiquinol in tissues

Орган Body organ	Концентрация убихинона (мкг/г) Ubiquinone concentration ($\mu\text{g/g}$)	Концентрация убихинола (мкг/г) Ubiquinol concentration ($\mu\text{g/g}$)
Сердце Heart	132,0	61,0
Почки Kidneys	77,0	75,0
Печень Liver	63,6	95,0
Мышцы Muscle	39,7	65,0
Мозг Brain	13,4	23,0
Легкие Lungs	7,9	25,0
Плазма (мкмоль/мл) Plasma ($\mu\text{mol/mL}$)	1,1	96,0

Из редокс-гипотезы следует, что окислительный стресс — это нарушение функционирования редокс-цепей, обусловливаемое неспецифичными реакциями с тиоловыми элементами редокс-молекул или других специфических редокс-цепей, например митохондриальной дыхательной цепи, с последующим изменением пути переноса электронов или разобщением узловых механизмов, контролирующих поток электронов через эти пути. Повреждения координации редокс-путей электронов вызывают неконтролируемую выработку активных форм кислорода, что может приводить к окислительному стрессу и развитию патологий [11].

Нарушение функционирования убихинон-ассоциированных редокс-цепей напрямую связано с содержанием CoQ10 в биологических средах организма. Не так давно определение содержания коэнзима Q10 приобрело клинико-диагностическое значение, в особенности при метаболических и митохондриальных нарушениях, аномалиях окислительного стресса [12]. Снижение уровня кофермента Q10 у человека наблюдается при многих патологиях (например, при сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях, СПИДе, раке) и связано с интенсивным образованием свободных радикалов [13].

ДИНАМИКА КОЭНЗИМА Q10 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется потерей сократительной функции, основной причиной которой является неспособность митохондрий к адекватному снабжению миокарда АТФ, что приводит к недостатку энергии в клетках и последующему некрозу [14]. Повышение уровня активных форм кислорода на фоне снижения содержания убихинона служит пусковым механизмом к открытию митохондриальных пор и активации апоптоза.

Установлено, что содержание CoQ10 в плазме крови у больных ХСН на 33 % ниже, чем у здоровых, и составляет в среднем около 0,68 мкмоль/л. Таким образом, CoQ10 является важным маркером состояния энергоснабжения миокарда, и чем тяжелее заболевание, тем ниже уровень коэнзима [15].

Проведено исследование, где показана взаимосвязь между содержанием CoQ10 в плазме крови и выживаемостью у пациентов с ХСН. При концентрациях убихинона ниже 0,49 мкмоль/л смертность увеличивалась. Кроме того, более высокая смертность коррелировала с очень низкими концентрациями общего холестерина, а, как уже было сказано, уровень содержания CoQ10 в плазме связан с уровнем липопротеинов и холестерина. Дефицит CoQ10 можно рассматривать как негативный показатель прогноза ХСН, что обосновывает исследования медикаментозной коррекции содержания CoQ10 [16]. Также наблюдается зависимость тяжести течения

ХСН от уровня других маркеров окислительного стресса: отмечается повышение уровня малонового диальдегида (МДА) в крови и изопростана в моче, а также снижение уровня внеклеточной супероксиддисмутазы (СОД) [17].

Исследований, касающихся изучения непосредственно редокс-статуса CoQ10 при ХСН, нами не выявлено, поэтому данная тема актуальна для дальнейшей экспериментальной работы.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ КОЭНЗИМА Q10 ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ряд исследований указывает на связь ишемической болезни сердца (ИБС) и низкого содержания кофермента Q10 в плазме. Согласно имеющимся данным [18], концентрация CoQ10 в плазме крови у нормолипидемических пациентов с ИБС была ниже, чем у здоровых лиц в контрольной группе, и составила 0,41 и 0,77 мкмоль/л соответственно. Концентрация восстановленной формы (убихинола) также была значительно ниже контроля. Отношение [убихинол]/[убихинон] у пациентов с ИБС и здоровых лиц составило $0,49 \pm 0,34$ и $1,23 \pm 0,84$ соответственно. Также у этих пациентов наблюдаются меньшие значения отношения [общий убихинон]/[ЛПНП] по сравнению с контрольной группой.

Известно, что существует связь между степенью повреждения ДНК и тяжестью ИБС [19]. 8-Гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-ОНдГ) является одним из наиболее распространенных маркеров повреждения ДНК, в частности дезоксигуанозина, активными формами кислорода. Повреждение ДНК также в значительной степени способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Проведенные исследования показали наличие достоверной отрицательной корреляции между отношениями [8-ОНдГ]/[дезоксигуанозин] и [убихинол]/[убихинон] ($r = -0,514$; $p < 0,01$), а также между уровнями МДА и отношением [убихинол]/[убихинон] ($r = -0,190$; $p < 0,05$). Таким образом убихинон выполняет протекторную функцию по отношению к ДНК.

Дефицит коэнзима снижает энергетические возможности митохондрий. В одном из исследований [19] было показано, что ИБС сопровождается значительным снижением концентрации коэнзима Q10 в плазме и активности каталазы и глутатионпероксидазы, а также более высоким уровнем МДА и СОД по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что более высокий уровень коэнзима Q10 в плазме ($\geq 0,52$ мкмоль/л) связан с уменьшением риска ИБС [20].

Наряду с высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов в плазме у пациентов с ИБС отмечался и более высокий уровень убихинола. Это объясняется его липофильной природой и локализацией в липидах плазмы. Однако процентное отношение [убихинол]/[общий убихинон] оказалось

значительно ниже у пациентов с ИБС (76,3 %), с гиперлипидемией (76,7 %) или у пациентов с заболеваниями печени (72,4 %) по сравнению с контролем (80,6, 83,1 и 84,6 % соответственно). Это может быть связано с возникающей при гиперлипидемии дисфункцией печени. При этом у пациентов с ИБС без гиперлипидемии значительного снижения концентрации убихинола не наблюдалось. Исследователи пришли к выводу, что снижение уровня убихинола в плазме человека может быть показателем наличия дисфункции печени [21].

ДИНАМИКА КОЭНЗИМА Q10 ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И СТАТИНОТЕРАПИИ

По некоторым данным, атеросклероз при сердечно-сосудистых заболеваниях развивается вследствие нарастания перекисного окисления липидов и окисления липопротеинов низкой плотности.

Отмечено, что высокие уровни CoQ10 в плазме коррелируют с низким уровнем перекисного окисления липидов и окисленных ЛПНП у пожилых людей. При этом коэнзим Q10 ингибирует окисление ЛПНП гораздо сильнее, чем токоферол и бета-каротин [4, 22]. Установлена также положительная корреляция между отношением [ЛПНП]/[CoQ10] и отношением [общий холестерин]/[ЛПВП] ($r = 0,3$; $p < 0,05$), которое обычно считается фактором риска развития атеросклероза [8].

При ИБС с высоким уровнем холестерина и атерогенных липопротеинов для снижения сердечно-сосудистого риска пациентам рекомендованы гиполипидемические лекарственные препараты, в первую очередь относящиеся к категории статинов. Статины представляют собой ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (HMG-CoA), катализирующего первый этап образования холестерина — синтез мевалоновой кислоты, предшественника холестерина в печени. Кроме этого, мевалонат является предшественником и синтеза CoQ10.

Из-за общего пути биосинтеза холестерина и убихинона при лечении статинами их синтез тормозится одновременно. Дефицит CoQ10 в результате лечения статинами может нарушить клеточный энергетический обмен и способствовать развитию миалгии, миопатии и других мышечных симптомов вплоть до рабдомиолиза [23, 24].

В ряде исследований рассматривали, как влияет прием статинов на уровень общего убихинона и его редокс-статус. В работе [25] показана динамика содержания окисленной и восстановленной формы убихинона у пациентов с гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин в течение 8 недель. Было отмечено снижение уровней убихинола и убихинона в сыворотке крови с $0,81 \pm 0,21$ до $0,46 \pm 0,10$ мкг/мл и с $0,1 \pm 0,01$ до $0,06 \pm 0,02$ мкг/мл соответственно. Также значительно уменьшился редокс-статус,

выраженный в процентах как отношение концентраций убихинона и общего убихинона (11 % до начала лечения и 10 % после приема статинов соответственно), общий уровень холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Была выявлена положительная корреляция между снижением убихинола и общего холестерина ($r = 0,627$, $p = 0,0165$).

В другой работе применение аторвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией привело к значительному снижению (в 2 раза) концентрации общего убихинона уже на 14 сутки. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на здоровых добровольцах, получавших правастатин или симвастатин в течение 4 недель, показало аналогичное снижение содержания CoQ10 в крови (на 50 и 54 % соответственно) [26].

У пациентов с гиперхолестеринемией, получавших симвастатин, снижение концентрации убихинона сопровождалось уменьшением максимальной емкости окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц. Это частично объясняет такие побочные действия статинов, как мышечная боль и непереносимость физических нагрузок [27]. При терапии препаратами с коэнзимом Q10 в течение 30 дней у пациентов с симптомами миопатии выраженность мышечных болей снижалась на 40 % [28].

Однако данные о нарушении статинами редокс-статуса убихинона противоречивы. В других работах не было обнаружено различий в содержании общего коэнзима между группами принимающих и не принимающих статины [29, 30].

Авторы работы [31] провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с использованием статинов при сердечно-сосудистых заболеваниях, где было оценено 12 РКИ с 1778 участниками. Лечение статинами привело к снижению концентрации CoQ10 по сравнению с плацебо. Анализ в подгруппах показал, что и липофильные, и гидрофильные статины снижали концентрацию CoQ10, между этими двумя группами различий не наблюдалось. При этом концентрация CoQ10 снижалась как при умеренной, так и при высокоинтенсивной статинотерапии. Результаты регрессионного метаанализа не позволили связать снижение концентрации CoQ10 с продолжительностью лечения статинами. Таким образом, данное исследование подтверждает потенциальный механизм возникновения статин-ассоциированных мышечных симптомов и предполагает, что убихинон-содержащие препараты можно применять для коррекции статинотерапии.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ КОЭНЗИМА Q10 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Известно, что уровень CoQ10 в плазме снижается при сахарном диабете. По некоторым данным,

при нарушении углеводного обмена и стойкой гиперлипидемии изменяется редокс-статус убихинона. При этом развивается гиперпродукция активных форм кислорода и состояние окислительного стресса. Интересно, что изменение соотношения восстановленной и окисленной форм убихинона может быть более варибельным фактором, чем уровень общего убихинона [32, 33].

Высокий уровень убихинона при низком уровне убихинола указывает на неэффективную конверсию между убихиноном и убихинолом, что усиливает скорость образования свободных радикалов. В исследовании [33] было выявлено, что соотношение [убихинол]/[убихинон] намного ниже у пациентов с диабетом, чем у здоровых людей ($0,26 \pm 0,16$ и $1,41 \pm 0,68$ соответственно). При этом так же, как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, была установлена отрицательная корреляция между концентрацией МДА и соотношением [убихинол]/[убихинон].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редокс-статус коэнзима Q10, а также концентрация окисленного, восстановленного и общего убихинона могут быть эффективными биомаркерами окислительного стресса при таких заболеваниях, как хроническая сердечная недостаточность,

ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, диабет и др. Возможно, что редокс-статус коэнзима Q10 при лечении статинами станет важным показателем при оценке эффективности лечения гиперлипидемии.

При снижении содержания окисленной и восстановленной формы убихинона возможно назначение лекарственных средств с коферментом Q10, а также препаратов, усиливающих биосинтез убихинона в организме. Следовательно, для оценки дефицита коэнзима Q10 и эффективности его медикаментозной коррекции необходимо определение редокс-статуса и уровня убихинона в организме.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crane FL. Biochemical functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(6):591–98. PMID: 11771674
2. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1271(1):195–204. [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(95\)00028-3](https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00028-3)
3. Belliere J, Devun F, Cottet-Rousselle C, Batandier C, Leverve X, Fontaine E. Prerequisites for ubiquinone analogs to prevent mitochondrial permeability transition-induced cell death. *J Bioenerg Biomembr.* 2012;44(1):207–12. <https://doi.org/10.1007/s10863-012-9434-3>
4. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(5):1646–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1646>
5. Мартинович ГГ, Черенкевич СН. *Окислительно-восстановительные процессы в клетках: Монография.* Минск: БГУ; 2008. [Martynovich GG, Cherenkevich SN. *Oxidation-reduction processes in cells: Monograph.* Minsk: BSU; 2008 (In Russ.)]
6. Miles MV, Horn PS, Morrison JA, Tang PH, DeGrauw T, Pesce AJ. Plasma coenzyme Q10 reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta.* 2003;332(1–2):123–32. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00137-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00137-2)
7. Niklowitz P, Menke T, Andler W, Okun JG. Simultaneous analysis of coenzyme Q10 in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clin Chim Acta.* 2004;342(1–2):219–26. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.12.020>
8. Tomasetti M, Alleva R, Solenghi MD, Littarru GP. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ10 ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors.* 1999;9(2–4):231–40. <https://doi.org/10.1002/biof.5520090218>
9. Черенкевич СН, Мартинович ГГ, Мартинович ИВ, Горудко ИВ, Шамова ЕВ. Редокс-регуляция клеточной активности: концепции и механизмы. *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.* 2013;(1):92–108. [Cherenkevich SN, Martynovich YY, Martynovich IV, Gorudko IV, Shamova EV. Redox regulation of cellular activity: concepts and mechanisms. *Vestsi Natsyianalнай akademii navuk Belarusi. Seriya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences.* 2013;(1):92–108 (In Russ.)]
10. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015;5(2):71–9. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.03.004>
11. Прадедова ЕВ, Нимаева ОД, Салаяв РК. Редокс-процессы в биологических системах. *Физиология растений.* 2017;64(6):433–45. [Pradedova EV, Nimaev OD, Salyaev RK. Redox processes in biological systems. *Fiziologiya rasteniy = Plant Physiology.* 2017;64(6):433–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1021443717050107>
12. Николаева ЕА, Харабадзе МН, Золкина ИВ, Кулагина ТЕ, Васина ТН, Ставцева СН и др. Диагностическое значение уровня коэнзима Q10 в крови у детей с митохондриальными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(5):71–5. [Nikolaeva EA, Kharabadze MN, Zolkina IV, Kulagina TE, Vasina TN, Stavtseva SN, et al. Diagnostic value of blood coenzyme Q10 levels in children with mitochondrial diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(5):71–5 (In Russ.)]
13. Contin M, Flor S, Martinefski M, Lucangioli S, Tripodi V. New analytical strategies applied to the determination of Coenzyme Q10 in biological matrix. *Methods Mol Biol.* 2015;1208:409–20. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1441-8_29
14. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest.* 2005; 115(3):500–8. <https://doi.org/10.1172/JCI24408>
15. Mortensen SA. Overview on Coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of «Q-symbio» — a multinational trial. *Biofactors.* 2003;18(1–4):79–89. <https://doi.org/10.1172/JCI24408>
16. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M., et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality

- in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1435–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.044>
17. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion*. 2007;(7):154–67. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.02.005>
18. Yalcin A, Kilin E, Sagcan A, Kultursa H. Coenzyme Q10 concentrations in coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2004;37:706–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.02.008>
19. Kaya Y, Çebi A, Söylemez N, Demir H, Alp HH, Bakan E. Correlations between oxidative DNA damage, oxidative stress and coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease. *Int J Med Sci*. 2012;9(8):621–26. <https://doi.org/10.7150/ijms.4768>
20. Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *Scientific World Journal*. 2012;2012:1–8. <http://doi.org/10.1100/2012/792756>
21. Kontush A, Schippling S, Spranger T, Beisiegel U. Plasma ubiquinol-10 as a marker for disease: is the assay worthwhile? *Biofactors*. 1999;9(2–4):225–9. <https://doi.org/10.1002/biof.5520090217>
22. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and heart failure: a state-of-the-art review. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002639. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639>
23. Драпкина ОМ, Чернова ЕМ, Корнеева ОН. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):469–73. [Drapkina OM, Chernova EM, Korneeva ON. Statins and myopathy: molecular mechanisms. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):469–73 (In Russ.)]
24. Румянцев НА, Кукес ВГ, Казаков РЕ, Румянцев АА, Сычев ДА. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82–7. [Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, Rumyantsev AA, Sychev DA. Use of pharmacogenetic testing to prevent undesirable drug reactions during statin therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):82–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
25. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, No-hara A, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(2):111–9. <https://doi.org/10.5551/jat.12.111>
26. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the Coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol*. 2004;61(6):889–92. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.889>
27. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.036>
28. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1409–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.063>
29. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(23):2231–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.049>
30. Blescke B, Willis R, Anthony M, Casselberry N, Datwani M, Uhley VE. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. *Am Heart J*. 2001;142(2):E2. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116762>
31. Qu H, Meng Y, Chai H, Liang F, Zhang JY, Gao Z, Shi DZ. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):57. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0353-6>
32. Sourris KC, Harcourt BE, Tang PH, Morley AL, Huynh K, Penfold SA, et al. Ubiquinone (coenzyme Q10) prevents renal mitochondrial dysfunction in an experimental model of type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(3):716–23. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.017>
33. Ates O, Bilen H, Keles S, Alp HH, Keleş MS, Yildirim K, et al. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(5):675–9. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.24>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горошко Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Goroshko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0448-3612>
Красных Людмила Михайловна, канд. биол. наук. *Lyudmila M. Krasnykh*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3650-6014>
Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, проф. *Vladimir G. Kukes*, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5112-6928>
Зозина Владлена Игоревна. *Vladlena I. Zozina*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2036-7435>

Статья поступила 20.03.2019
После доработки 28.05.2019
Принята к печати 16.08.2019

Article was received 20 March 2019
Revised 28 May 2019
Accepted for publication 16 August 2019